

10/517093



Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2004



REÇU	18 JUIN 2003
OMPI	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 24 607.6

Anmeldetag: 4. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
Andernach/DE

Bezeichnung: Filmförmige, zerfallsfähige Zubereitungen zur Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung

IPC: A 61 K 9/46

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 8. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Ebert

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

Filmförmige, zerfallsfähige Zubereitungen zur Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung.

5 Die Erfindung betrifft filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitungen, die auf der Basis von wasserlöslichen Polymeren hergestellt sind und zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper verwendet werden können. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren für die Herstellung solcher Zubereitungen, sowie deren 10 Verwendung als pharmazeutische Darreichungsformen.

15 Flächenförmige, in wässriger Umgebung zerfallende Darreichungsformen, insbesondere orale Darreichungsformen, mittels derer eine rasche Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle oder in anderen Körperöffnungen bzw. Körperhöhlungen ermöglicht wird, sind bereits bekannt. Diese Darreichungsformen können beispielsweise in Form von Oblaten 20 ("wafer") gestaltet sein. Aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit eignen sich diese filmförmigen, flachen Darreichungsformen insbesondere zur raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum.

25 Flächenförmige, oblatenartige Filme zur Abgabe von Substanzen an den menschlichen oder tierischen Organismus sind in der Regel aus filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren aufgebaut. Kommen diese Wafer mit Wasser oder einer Körperflüssigkeit (z. B. Speichel) in Kontakt, lösen sich die 30 Polymere und die Arzneiform zerfällt unter Freisetzung des Wirkstoffes. Dabei zerfällt der Wafer umso schneller, je schneller die wässrige Flüssigkeit auch zu den inneren Bereichen des Wafers vordringt. Deshalb nimmt die Zerfalls geschwindigkeit mit zunehmender Schichtdicke ab.

35 Die Dicke solcher System ist nun stark durch die Menge und Art des zu führenden Wirkstoff bedingt. Dicke Wafer haben

hierbei die unangenehme Eigenschaft, aufgrund ihrer flächigen Form und der Verzögerung des Zerfalls am Gaumen festzu kleben. Dies ist einerseits durch die sich oberflächlich lösenden Polymerschichten bedingt, welche einen klebrig-
5 matschigen Film bilden, andererseits haften die Darreichungsformen bei Kontakt mit der Mundschleimhaut wegen des Druckgefälles von Ober- zu Unterseite am Gaumen fest.

10 Durch die Eigenschaft dieser filmförmigen Arzneiformen, am Gaumen und anderen Oberflächen der Mundschleimhaut festzu kleben, kann bei der betreffenden Person bzw. beim Patienten eine unangenehme Empfindung hervorrufen werden, d.h. das durch diese "Wafer" erzeugte "mouthfeel" ist unangenehm oder störend und deshalb verbessерungsbedürftig.

15 Es war deshalb die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine filmförmige Zubereitung der vorstehend genannten Art bereitzustellen, welche die bekannten Vorteile schnell zerfallender Darreichungsformen aufweist, sich zugleich aber durch verbesserte Zerfallseigenschaften auszeichnet, so daß 20 eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung resultiert. Außerdem bestand die Aufgabe darin, die Tendenz zum Anhaften oder Festhaften an die Mundschleimhaut zu verringern, so daß im Falle der Verwendung als orale Darreichungsform ein verbessertes "Mouthfeel" resultiert.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, Verfahren anzugeben, mittels derer filmförmige Zubereitungen mit den genannten verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

30 Überraschenderweise wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß eine filmförmige Zubereitung mit den Merkmalen gemäß Oberbegriff des Hauptanspruchs zusätzlich eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen. Dieses Gas wird aus der Zubereitung freigesetzt, beispielsweise wenn sie in die Mund-
35

höhle appliziert wird und mit Speichelflüssigkeit in Kontakt kommt. Die Bildung von Gasbläschen während der oralen Einnahme einer filmförmigen Zubereitung ("Wafer") bewirkt, daß die innere Struktur des Wafers stark beeinträchtigt

5 wird und er schnell in mehrere Fragmente zerfällt. Der Wafer wird also durch die in seinem Inneren entstehenden Gasbläschen geradezu gesprengt. Hierdurch vergrößert sich schlagartig die zur Verfügung stehende Oberfläche, was zu einer beschleunigten Wirkstofffreisetzung führt.

10 Darüber hinaus wird durch das Entweichen von Gasblasen an den Oberflächen des Wafers verhindert, dass der Wafer auf der Schleimhaut anhaftet. Dies wiederum unterstützt die Zufuhr weiterer Flüssigkeit an beider Seiten des Wafers. Im Falle einer Anhaftung, wie dies bei herkömmlichen Wafers

15 auftreten kann, würde dagegen nur eine Seite für eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme zur Verfügung stehen.

20 Im Fall einer oralen Applikation der erfindungsgemäßen Wafer bewirkt das Entweichen von Gasblasen an den Oberflächen des Wafers außerdem ein verbessertes "mouthfeel", da der Wafer nicht an der Mundschleimhaut oder Zunge anhaftet kann, sondern durch das Zerplatzen der Blasen ständig von der Schleimhaut abgelöst wird.

25 Die Aufgabe wird des weiteren gelöst durch die in den Ansprüchen 13 bis 16 beschriebenen Herstellungsverfahren. Diese ermöglichen die Herstellung von in wässrigen Medien zerfallsfähigen, filmförmigen Zubereitungen gemäß Hauptanspruch. Dabei besteht ein wesentlicher Vorteil darin, daß bei der Herstellung der Zubereitungen gasbildende, durch Wasser oder Feuchtigkeit aktivierbare Komponenten hinzugefügt werden können, ohne daß es während der Herstellung zu einer vorzeitigen Gasentwicklung kommt.

30 35 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind flächenförmige Filme, die mindestens ein wasserlösliches Polymer enthal-

ten. Das wasserlösliche Polymer bzw. die Polymere bildet/bilden die Grundstruktur, auch Matrix genannt, der Zubereitungen. Die Zusammensetzung der Matrix kann ferner Hilfsstoffe verschiedenster Art umfassen, mittels welcher die 5 chemischen und physikalischen Eigenschaften der Filme zusätzlich beeinflußt werden können. Der Gewichtsanteil des/der wasserlöslichen Polymers/Polymere liegt vorzugsweise im Bereich von 10 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 15 bis 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte 10 Zubereitung (Trockenmasse).

Die verwendeten matrixbildenden polymeren Bestandteile sind hierbei wasserlöslich oder zumindest teilweise wasserlöslich; sie können thermoplastisch oder nicht thermoplastisch 15 sein. Thermoplastische Formulierungen können bei der Herstellung der filmförmigen Zubereitungen unter Hitze extrudiert werden, während nicht-thermoplastische Polymere als hochviskose Lösung extrudiert werden können. Unter teilweiser Wasserlöslichkeit wird die Eigenschaft 20 vieler Polymere verstanden, in Wasser oder wässrigen Medien quellbar zu sein. Dabei dringen die Wassermoleküle langsam in das Polymermaterial ein, wobei unter Quellung ein Gel entsteht. Ein anschließender Zerfall des gequollenen Gels zu einer echten Lösung tritt nicht auf. Dies ist insbesondere bei Polymeren mit sehr hoher Molekulmasse oder bei vernetzten Polymeren der Fall.

Folgende Polymere können dabei Verwendung finden: Polyvinylalkohol (PVA), Polyethylenoxide, Copolymer aus Methylvinylether und Maleinsäure, Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), 30 Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC), Methylcellulose (MC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylethylcellulose (HPEC), Stärke und deren Derivate, Gelatinen, Polyvinylpyrrolidone (PVP), Gummi arabicum, Pullulan oder Acry- 35

late. Auch Mischungen aus zwei oder mehreren der genannten Polymere können verwendet werden.

Als Hilfsstoffe, welche dem Fachmann grundsätzlich bekannt sind, können vorteilhaft Stoffe aus folgenden Gruppen Verwendung finden: Füllstoffe wie z.B. SiO_2 ; Farbstoffe wie Chinolingelb oder TiO_2 ; Sprengmittel bzw. Dochtmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen, wie z. B. Aerosil; Emulgatoren wie Tween (polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester), Brij (polyethoxylierte Fettalkohole); Süßstoffe wie Aspartam, Natriumcyclamat und Sacharin; Weichmacher wie PEG (Polyethylenglykol) oder Glycerin; Konservierungsmittel wie beispielsweise Sorbinsäure oder deren Salze. Der Anteil dieser Hilfsstoffe kann vorzugsweise bis zu 30 Gew.-% betragen, insbesondere 1 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Komponenten, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen, sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen eine oder mehrere gasbildende Komponente(n), die aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Carbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, und Hydrogencarbonate, insbesondere Natriumhydrogencarbonat, und Säuren, insbesondere Carbonsäuren wie Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Weinsäure, sowie Säurereregulatoren, insbesondere Salze der Essigsäure, Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat, umfaßt.

Vorzugsweise wird die Gasbildung durch eine Kombination zweier oder mehrerer Komponenten bewirkt, insbesondere durch die Kombination eines Erdalkali- oder Alkalimetallcarbonates oder Alkalimetallhydrogencarbonates mit einer

Carbonsäure. Als Carbonate oder Hydrogencarbonate kommen insbesondere Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat in Betracht. Unter den Carbonsäuren werden insbesondere diejenigen aus der 5 Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Weinsäure umfassenden Gruppe bevorzugt. Besonders bevorzugt ist eine Kombination von Natriumhydrogencarbonat mit Citronensäure.

10 Der Anteil der gasbildenden Komponente(n) kann bis zu 70 Gew.-% betragen, bezogen auf die Trockenmasse der Zubereitung; vorzugsweise liegt der Anteil im Bereich von 5 bis 60 Gew.-%.

15 Im Falle der oben genannten gasbildenden Komponenten ist das unter Einwirkung eines wässrigen Mediums entstehende Gas Kohlendioxid. Dies schließt aber nicht aus, daß bei Verwendung einer anderen gasbildenden Verbindung bzw. eines Gemisches von Verbindungen ein andersartiges Gas entsteht, 20 wie z. B. Stickstoff. Sofern CO₂ das in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums gebildete Gas darstellt, ergibt sich als ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen filmförmigen Darreichungsformen eine verbesserte Wirkstoffaufnahme in den Körper. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen dadurch aus, daß sie in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums ein saures Milieu bilden.

25 Neben den genannten an der Gasbildung beteiligten Komponenten können die filmförmigen Zubereitungen zusätzlich einen oder mehrere Säureregulatoren enthalten. Hierfür kommen insbesondere Salze der Essigsäure, Natriumdihydrogen- oder 30 Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat und Natriumascorbat in Betracht.

Die Aktivierung der Gasproduktion erfolgt bevorzugt unter Einwirkung von Wasser, Feuchtigkeit oder eines wässrigen Mediums. Die filmförmigen Zubereitungen können darüber hinaus auch derartig aufgebaut sein, daß die Gasbildung durch veränderte thermische Bedingungen aktiviert wird, beispielsweise wenn eine filmförmige Zubereitung oral aufgenommen wird und dabei unter dem Einfluß der Körperwärme erwärmt wird (z. B. bei Erwärmung über 25 bis 35 °C). Eine Gaserzeugung durch thermische Aktivierung erzielt man mit Hilfe von Backtriebmitteln, zu denen Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Hirschhornsalz (eine Mischung aus Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniumcarbonat), sowie Hydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat) in Mischung mit sauren Phosphaten, sauren Pyrophosphaten, Citronensäure oder Weinsäure zählen.

Eine andere Möglichkeit, von der vorteilhaft Gebrauch gemacht werden kann, besteht darin, daß die Aktivierung der Gasbildung durch eine pH-Änderung ausgelöst wird, beispielsweise nach oraler Verabreichung einer filmförmigen Zubereitung. Durch den Zutritt von Feuchtigkeit bei Kontakt mit Speichel wird die Reaktion zwischen den gasbildenden Komponenten (Carbonat und/oder Hydrogencarbonat einerseits, Säurekomponente andererseits) ermöglicht. Die CO₂-freisetzende Reaktion beruht dabei auf einem Ansäuern (pH-Aktivierung) der Carbonat- bzw. Hydrogencarbonat-Komponente.

Unter "wässrigen Medien" werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung insbesondere Wasser, wässrige Lösungen, Suspensionen, Dispersionen, wässrige Lösungsmittelgemische sowie physiologische Flüssigkeiten bzw. Körperflüssigkeiten (z. B. Körpersekrete, Speichel, Mucus) verstanden.

Aufgrund ihrer Befähigung zur Gasbildung zeichnen sich die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen durch verbeserte Zerfallseigenschaften aus. Vorzugsweise sind diese Zubereitungen als schnell zerfallende Filme ausgestaltet, 5 d. h. sie weisen Zerfallszeiten auf, die im Bereich von 1 s bis 5 min, vorzugsweise im Bereich von 1 s bis 1 min, besonders bevorzugt im Bereich von 1 s bis 30 s liegen.

Die filmförmigen Zubereitungen können eine Dicke im Bereich von 5 µm bis 3 mm, bevorzugt zwischen 10 µm und 1 mm, und 10 besonders bevorzugt zwischen 20 µm und 500 µm aufweisen.

Im allgemeinen sind die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen einschichtig aufgebaut. Allerdings ist gemäß 15 einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß die Zubereitungen aus mindestens zwei miteinander verbundenen Schichten aufgebaut sein können.

In einer besonderen Ausführungsform ist vorgesehen, daß die 20 filmförmigen Zubereitungen in Wasser oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Dies wird durch einen Gehalt an einer oder mehreren quellfähigen Substanzen erreicht, beispielsweise aus der Gruppe, die hydrophile Polyacrylate, hydrophile Polymethacrylate, anionische oder kationische Hydrogele, Agar, Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Tragant, Gelatine und quellfähige Ionenaustauscherharze umfaßt.

Die filmförmigen Zubereitungen eignen sich vorteilhaft als 30 Darreichungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen. Deshalb ist in einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß eine solche Zubereitung einen pharmazeutischen Wirkstoff, oder eine Kombination von zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen enthält. Der/die 35 Wirkstoff(e) können in gelöster, dispergierter, suspendierter oder emulgierter Form vorliegen.

Optional können weitere freisetzbare Stoffe enthalten sein, z. B. Aromastoffe oder Süßstoffe.

Als Wirkstoffe kommen ohne Einschränkung solche Verbindungen in Betracht, die bei Mensch oder Tier therapeutisch wirksam sind. Diese können aus folgenden Gruppen stammen: 5 Mittel zur Infektionsbehandlung, Virostatika, Analgetika wie Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Anesthetika, Anorectika, Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis und Asthma wie Terbutaline, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Anti-10 diabetika, Antihistaminika, Antidiarrhoika, Mittel gegen Migräne, Juckreiz, Übelkeit und Brechreiz, Reise bzw. See-krankheit, wie Scopolamin und Ondansetron, Antineoplastika, Anti-Parkinson-Mittel, Antipsychotika, Antipyretika, 15 Antispasmodika, Anticholinergika, Mittel gegen Ulkus wie Ranitidin, Sympathomimetika, Kalziumkanalblocker wie Nifedipin, Betablocker, Beta-Agonisten wie Dobutamin und Ritonidin, Antiarrythmika, Antihypertonika wie Atenolol, ACE-Hemmer wie Enalapril, Benzodiazepin-Agonisten wie Flumazenil, coronare, periphere und zerebrale Vasodilatoren, Stimulation für das Zentralnervensystem, Hormone, Hypnotika, 20 Immunosuppressiva, muskelrelaxierende Mittel, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Psychostimulanzien, Sedativa, Tranquillizer.

Geeignete Wirkstoffe finden sich ferner in den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (z. B. Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Parasympathomimetika, der Cholinergika (z. B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. 30 B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, D-Norpseudoephedrin, Salbutamol, Fenfluramin), der Sympatholytika und Antisympathotonika (z. B. Propranolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika (z. B. Diazepam, Triazolam), 35 der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Anal-

getika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemastin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.

10 Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen können auch dazu verwendet werden, einen oder mehrere Aromastoffe, wie z. B. Menthol oder Lemon-Aroma, in der Mundhöhle freizusetzen. Der bzw. die Aromastoff(e) kann/können aber auch 15 in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen in der Zubereitung vorliegen.

20 Der Wirkstoffgehalt bzw. der Gehalt an Aromastoff(en) beträgt vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Trockenmasse einer filmförmigen Zubereitung.

25 Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren, welche die Herstellung von filmförmigen, in wässrigen Medien zerfallsfähigen Zubereitungen ermöglichen, die gasbildende Komponenten enthalten und unter Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums ein Gas erzeugen. Insbesondere eignen sich diese Verfahren zur Herstellung von filmförmigen Zubereitungen, wie sie im Anspruch 1 und den davon abhängigen Ansprüchen beschrieben sind.

30 Die erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren beruhen auf dem Grundprinzip, daß zunächst eine Beschichtungsmasse hergestellt wird, die Matrixpolymer(e), gasbildende(n) Stoff(e), 35 Wirkstoff(e) und/oder Aromastoff(e) und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthält, und daß diese Beschichtungsmasse

nachfolgend auf eine Unterlage beschichtet und danach getrocknet wird.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist 5 der Umstand zu berücksichtigen, dass bei der Herstellung von wasserlöslichen (oder in Wasser zerfallsfähigen) Filmen in der Regel Wasser oder ein wässriges Medium als Lösungsmittel verwendet wird. Da die gasbildenden Komponenten durch Wasser oder Feuchtigkeit aktiviert werden, würde die 10 gewünschte gasbildende Reaktion schon vorzeitig während der Herstellung einer Beschichtungsmasse erfolgen, welche die wasserlöslichen Matrixpolymere und die gasbildenden Komponenten enthält.

15 Erfindungsgemäß kann dieses Problem mit Hilfe der nachfolgend beschriebenen Maßnahmen gelöst werden:

Gemäß einem ersten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren ist vorgesehen, daß die Herstellung der Beschichtungsmasse, 20 welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungs- oder Suspensionsmittel erfolgt, beispielsweise in Ethanol. Hierdurch wird verhindert, daß die Reaktion der Gasbildung bereits während der Herstellung der Beschichtungsmasse ausgelöst wird. Nach Beschichtung und Trocknung verbleibt ein wasserlöslicher Film, welcher bei Kontakt mit Feuchtigkeit Gasbildung zeigt und die gewünschten Eigenschaften aufweist.

25 "Im wesentlichen wasserfrei" bedeutet, daß der Wassergehalt weniger als 8 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 5 Gew.-%, und besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-% beträgt.

Ein zweites erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren sieht 35 vor, daß die Herstellung der Beschichtungsmasse, welche die

Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Schmelzen der Bestandteile erfolgt. Anschließend wird die geschmolzene Beschichtungsmasse auf eine Unterlage (Trägerschicht) extrudiert, vorzugsweise durch Schlitzdüsen. Der abgekühlte Film steht anschließend zur Weiterverarbeitung zur Verfügung. Bei dieser Verfahrensvariante werden als matrixbildende Polymere thermoplastische wasserlösliche Polymere bzw. Polymersgemische eingesetzt. Da bei diesem Verfahren auf die Verwendung von Wasser verzichtet wird, kann eine vorzeitige Aktivierung der Gasbildung nicht stattfinden.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von filmförmigen Zubereitungen mit den beanspruchten Eigenschaften ergibt sich dadurch, daß zunächst aus zwei Beschichtungsmassen zwei Filme hergestellt werden, welche anschließend miteinander verbunden werden, wobei jede Beschichtungsmasse jeweils nur eine einzige der für die Gasbildung erforderlichen Komponenten enthält. Beispielsweise wird zunächst eine wässrige Polymerlösung mit Natriumhydrogencarbonat und eine weitere wässrige Polymerlösung mit Citronensäure hergestellt und durch Ausstreichen der Masse auf eine Prozessfolie als Unterlage (z. B. Polyesterfolie, Polyethylenfolie oder Metallfolie) und anschließende Trocknung jeweils ein wasserlöslicher Film hergestellt.

Da für die Aktivierung der Gaserzeugung beide Komponenten anwesend sein müssen, findet eine vorzeitige Gasbildung während der Herstellung der Beschichtungsmassen nicht statt, selbst wenn Wasser oder wässrige Medien als Löse- oder Suspendierungsmittel verwendet werden. Der gasbildende Prozess kann also nicht ablaufen, da die zur Gasbildung benötigten Komponenten zunächst in getrennten Filmen vorliegen. Anschließend werden beide Filme - z.B. durch Kaschieren - vereinigt, so dass ein Film entsteht. Erst nach erfolgter Applikation (z. B. orale Verabreichung) nimmt die

filmförmige Zubereitung Wasser auf, und die beiden gasbildenden Verbindungen kommen miteinander in Kontakt, wodurch die Gasbildung ausgelöst wird.

5 Dieses Herstellungsverfahren umfaßt die folgenden Schritte: Zunächst wird eine erste Beschichtungsmasse hergestellt, welche eine erste gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält. Dies kann durch Lösen, Suspendieren oder Dispergieren dieser Bestand-
10 teile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel erfolgen. Auf entsprechende Weise wird eine zweite Be- schichtungsmasse hergestellt, welche eine zweite gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält. Die erste und zweite Komponente sind
15 notwendige Reaktionspartner einer gaserzeugenden Reaktion. Jede der beiden Beschichtungsmassen wird auf einer Unter- lage ausgestrichen und getrocknet, wodurch ein erster und ein zweiter Film gebildet wird. Beide Filme werden durch Aufeinanderkaschieren vereinigt.

20 Ein vierter erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren macht von der Maßnahme Gebrauch, daß bei der Herstellung der Be- schichtungsmasse(n) zumindest eine der gasbildenden Kompo- nenten, oder ein Gemisch gasbildender Komponenten, in mi- kroverkapselter Form vorliegt. Durch eine derartige Verkap- selung wird die gasbildende Reaktion während der Masseher- stellung unterbunden. Erst bei der beispielsweise oralen Einnahme des Filmes kommt es - unter den im Mundraum gege- benen Umständen wie pH-Wert bzw. Körpertemperatur - zur Ak-
25 tivierung der gasbildenden Reaktion. Geeignete Verfahren und Hilfsstoffe zur Mikroverkapselung von Partikeln sind dem Fachmann bekannt.

30 Das Verfahren sieht vor, daß eine Beschichtungsmasse herge- stellt wird, welche die Bestandteile der Zubereitung ein-

schließlich der gasbildenden Komponenten enthält, wobei zu mindest eine der gasbildenden Komponenten in mikroverkap-
 selter Form vorliegt. Die Herstellung der Beschichtungs-
 masse kann durch Lösen, Suspendieren oder Dispergieren der
 5 Bestandteile in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel er-
 folgen. Da die Aktivierung der Gaserzeugung durch die Mi-
 kroverkapselung verhindert wird, können bei diesem Verfah-
 ren auch wässrige Medien als Lösungs- oder Suspensionsmit-
 tel eingesetzt werden. Anschließend wird die Beschichtungs-
 10 masse auf einer Unterlage ausgestrichen und getrocknet.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen zerfallsfähigen Zuberei-
 tungen eignen sich vorteilhaft zur Verwendung als Darrei-
 chungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirk-
 15 stoffen zu therapeutischen Zwecken, insbesondere zur ora-
 len, rektalen oder vaginalen Verabreichung.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Ausführungsbei-
 spiele näher erläutert:

20

Beispiel 1:

Nr.	Bestandteil	Anteil Trockenmasse Gew.-%
1	Ethanol	
2	PVP	33%
3	Zitronen- säure	20 %
4	NaHCO ₃	35 %
5	Menthol	7 %
6	Aspartam	5 %

Beispiel 2:

Nr.	Bestandteil	Anteil Trockenmasse Gew.-%
1	Ethanol	
2	HPC	33%
3	Zitronen- säure	20 %
4	NaHCO ₃	30 %
5	Lemon-Aroma	12 %
6	Aspartam	5 %

5 Herstellung der Massen für Beispiel 1 und 2:

Zunächst wird Nr. 1 vorgelegt und Nr. 2 unter Rühren hinzugegeben so dass eine 15%ige Polymerlösung entsteht. Anschließend werden Nr. 3, 5 und 6 hinzugegeben und gerührt bis die Masse homogen ist, danach wird Nr. 4 hinzugegeben und gerührt bis die Masse homogen ist. Die Masse wird als dünner Film auf eine Prozessfolie ausgestrichen und 15 Min. bei 60-80°C getrocknet. Der trockene Film wird dann zu Wafers vereinzelt.

Ansprüche

1. Filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitung zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, mit einem Gehalt an mindestens einem wasserlöslichen Polymer, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen.
2. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die gasbildende(n) Komponente(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Carbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, und Hydrogencarbonate, insbesondere Natriumhydrogencarbonat, und Säuren, insbesondere Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Weinsäure, sowie Säurereregulatoren, insbesondere Salze der Essigsäure, Natrium-dihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat, umfaßt.
3. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination aus mindestens einer gasbildenden Komponente (a) und mindestens einer gasbildenden Komponente (b) enthält, wobei die Komponente(n)
 - (a) aus der Gruppe der Carbonsäuren, vorzugsweise aus der Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Weinsäure umfassenden Gruppe, und die Komponente(n)
 - (b) aus der Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

4. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie befähigt ist, CO₂ oder N₂ zu erzeugen, vorzugsweise unter Einwirkung von Wasser oder eines wässrigen Mediums oder von Feuchtigkeit.

5. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Gegenwart von Wasser ein saures Milieu bildet.

10 6. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums innerhalb von 1 s bis 5 min, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 1 min, besonders bevorzugt innerhalb von 1 s bis 30 s, zerfällt.

15 7. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in wässrigen Medien quellfähig ist.

20 8. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pharmazeutischen Wirkstoff oder eine Kombination von zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen enthält.

25 9. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff enthält, bevorzugt Menthol.

30 10. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mindestens zwei Schichten aufgebaut ist.

11. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Dicke zwischen 5 µm und 3 mm, bevorzugt zwischen 10 µm und 1 mm, besonders bevorzugt zwischen 20 µm und 500 µm, 5 aufweist.

12. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur oralen, rektalen oder vaginalen Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen.

10 13. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

15 - Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungs- oder Suspensionsmittel;

20 - Ausstreichen dieser Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen.

14. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

30 - Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Schmelzen der Bestandteile;

- Extrusion der geschmolzenen Beschichtungsmasse durch Schlitzdüsen auf die Unterlage.

15. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung ei-

ner Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

- Herstellung einer ersten Beschichtungsmasse, welche eine erste gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält, durch Lösen oder Suspendieren dieser Bestandteile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel;
- Herstellung einer zweiten Beschichtungsmasse, welche eine zweite gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält, durch Lösen oder Suspendieren dieser Bestandteile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel,
- 10 wobei die erste und zweite Komponente Reaktionspartner einer gaserzeugenden Reaktion sind;
- Ausstreichen der ersten Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen, wodurch ein erster Film gebildet wird;
- Ausstreichen der zweiten Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen, wodurch ein zweiter Film gebil-20det wird;
- Aufeinanderkaschieren der beiden Filme.

16. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

- Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich der gasbildenden Komponenten enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel, wobei zumindest eine der gasbildenden Komponenten in mikroverkapselter Form vorliegt;
- Ausstreichen dieser Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen.

Zusammenfassung

5 Eine filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitung zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, mit einem Gehalt an mindestens einem wasserlöslichen Polymer, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart 10 eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen.